

Année 1954

No

T H E S E

549

pour le Doctorat en Médecine.

(Diplôme d'Etat)

p. a r

Mme DESPRES Andrée

Née G A U R A N

le 24 Juin 1924 à Paris XIV.

Présentée et soutenue publiquement le :

— 2 —

T i t r e :

ASSOCIATION D'UNE TUMEUR THECALE
AVEC UN EPITHELIOMA DU CORPS UTERIN.

—○—○—

Président

Mlle. GAUTHIER VILLARS

Professeur Agrégé de la Faculté de Médecine.

1949-50 1950-51 1951-52

Nom du candidat : Mme DESPRES

Prénom : Andrée.

Date de soutenance :

Numéro d'ordre :

1

Mme DESPRES Andrée
Association d'une tumeur
thécale avec un épithé-
lioma du corps utérin .
PARIS Dact. In 4° 39p.
Thèse Méd. Paris 1954
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1954

2

Mme DESPRES Andrée
Association d'une tumeur
thécale avec un épithé-
lioma du corps utérin .
PARIS Dact. In 4° 39p.
Thèse Méd. Paris 1954.
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1954.

3

Mme. DESPRES Andrée
Association d'une tumeur
thécale avec un épithé-
lioma du corps utérin.
PARIS Dact. In 4° 39p.
Thèse Méd. Paris 1954
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1954

4

Mme DESPRES Andrée
Association d'une tumeur
thécale avec un épithé-
lioma du corps utérin.
PARIS Dact. In 4° 39p.
Thèse Méd. Paris 1954
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1954

—○—○—

DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES:

MM. BAUDOUIN - BRINDEAU - CADENAT - CARNOT - CHABROL -
CHEVASSU - CHIRAY - CLERC - DELBET - GOUGEROT (H) - GUILLAIN
HARVIER - LAUBRY - LEMAITRE - LEMIERRE - LHERMITTE - LIAN -
LOEPER - MARION - MATHIEU - MOCQUOT - MULON - OLIVIER (E) -
OMBREDANNE - SANNIE - SEZARY - TANON -

DOYEN Léon BINET (Membre de l'
Institut)

ASSESEUR Jean VERNE

I . - PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A)
Bactériologie	GASTINEL (P)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie Médicale	VERNE (J)
Cancérologie médicale et sociale	HUGUENIN R.
Carcinologie	OBERLING C.
Chimie médicale	POLONOVSKI M.
(Hotel Dieu	BROCQ P.
Cliniques (Broussais DE GAUMART D'ALLAINES	MONDOR H.
chirurgicales (Salpêtrière	QUENU J.
(Cochin	
Clinique Chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNE R.
Clinique de Cardiologie	DONZELOT E.
Clinique de Chirurgie Infantile et d'orthopédie	FEVRE M.
Clinique de Chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD R.
Clinique de la Tuberculose	BERNARD E.
Clinique de Neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS D.
Clinique de Puériculture	LELONG M.
Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS R.
Clinique des Maladies du sang	CHEVALIER P.
Clinique des Maladies du système nerveux	ALAJOUANINE T.
Clinique des maladies des enfants ...	DEBRE R.
Clinique des Maladies infectieuses	MOLLARET P.
Clinique des Maladies mentales et de l'encéphale	DELAY J.
Clinique du Diabète sucré et des mala- dies de la nutrition	BOULIN R.
Clinique Gynécologique	FUNCK-BRENTANO P.

	(Hotel-Dieu	BENARD H.
Cliniques Médicales	(Bichat	LAROCHE G.
	(Cochin	MOREAU R.
	(Broussais	DE GENNES L.
Clinique Médicale d'hydroclimatologie	JUSTIN-BESANCON L.	
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-ADOT L.	
	(Tarnier	LANTUEJOUL P.
Cliniques obstétricales	(Baudelocque	LEVY-SOLAL E.
	(Port-Royal	LACOMME M.
Clinique ophtalmologique	VELTER E.	
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN A.	
Clinique physico-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)	RICHET C.	
Clinique Psychiatrique infantile	HEUYER C.	
Clinique Rhumatologique et sociale	COSTE F.	
Clinique stomatologique	DECHAUME M.	
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE J.	
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE A.	
Clinique urologique	FEY B.	
Embryologie	GIROUD A.	
Génétique	LAMY M.	
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie ...	MOUQUIN M.	
Histologie	CHAMPY C.	
Hygiène et clinique de la première enfance ...	CATHALA J.	
Hygiène et médecine préventive	JOANNON C.	
Médecine du travail	DESOILLE H.	
Médecine Légale	PIEDELIEVRE R.	
Parasitologie et Histoire naturelle médicale .	GALLIARD H.	
Pathologie chirurgicale	N ...	
Pathologie exotique	LAVIER G.	
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE J.	
Pathologie médicale	BARIETY M.	
Pathologie et thérapeutique générales	N ...	
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD R.	
Physicochimie médicale (à titre personnel) ...	DOGNON A.	
Physiologie	BINET L.	
Physique médicale	STROHL A.	
Radiologie médicale	DEGREZ G.	
Technique chirurgicale	MOULONGUET P.	
Thérapeutique	TURPIN R.	

II . PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

Anatomie	(DEBEYRE J.	Bactériologie	(FASQUELLE R.
	(DELMAS A.		(NEVOT A.
	(N ...	Biologie	(BOURLIERE F.
Anatomie	(GAUTHIER-VILLARS	médicale :	
pathologique	(Mlle P.(Pr.s.ch.)		
	(BUSSET F.		
	(GOUYGOU C.		

Biologie Médicale	(ETTORI J. Pr.s.ch. (JAYLE M.F. Pr.s.ch. (SCHAPIRA G.
Dermato-syphiligraphie	DUPERRAT F.
Histologie	(BULLIARD H. Pr.s.ch. (COUJARD R. (N ...
Hydrologie	DEBRAY C.
Hygiène	(BOYER J. (DEPARIS M.
Médecine légale et du tra- vail	(DEROBERT L. (GAULTIER M. (HADENGUE A.
Neurochirurgie	DAVID M.
Neurologie	DE SEZE S. (GRASSET J. (LEPAGE F. (MAYER M. (MERGER R. (MORIN P. (RAVINA J. (VARANGOT J.
Obstétrique	(OFFRET G. (DESVIGNES P.
Ophtalmologie	JUDET R.
Orthopédie	
Oto-rhino-laryngologie	(HALPHEN E. Pr.s.ch. (AUBRY M. (MADURO R.
Parasitologie	(BRUMPT L. (CHABAUD A.
Pathologie Chirurgicale	(ABOULKER P. (BAUMANN J. (GOSSET J. (HUGUIER J. (LAURENCE G. (LEGER L. (LORTAT-JACOB J. (OLIVIER Cl. (PADOVANI P. (POILLEUX M. (ROUX M. (RUDLER J.C. (VERNE J.M.
Pathologie chirurgicale	
Pathologie expérimentale	MERKLEN P.

Pathologie médicale	(BERNARD J.
	(BOUDIN G.
	(CASTAIGNE P.
	(CONTE M.
	(DECOURT J.
	(DOMART A.
	(DREYFUS Gilbert
	(FAUVERT R.
	(HAMBURGER J.
	(KOURILSKY R.
	(LAMOTTE M.
	(LAROCHE C.
	(MILLIEZ P.
	(FEQUIGNOT H.
	(PERRAULT M.
Pédiatrie	(LAMBERT P.
	(THIEFFRY St.
	(TURIAF J.
Pharmacologie	(JOSEPH R.
	(LAPLANE R.
	(MARIE J.
Physiologie	(LEVY (Mlle J.) Pr.s.ch.
	(CHEYMOL J.H. Pr.s.ch.
Physique médicale	(BARGETON D. Pr.s.ch.
	(PARROT J.L.
Pneumo-phtisiologie	(DJOURNO A. Pr.s.ch.
Psychiatrie	(GOUGEROT L.
Psychiatrie infantile	KREIS B.
Stomatologie	BARUK H.
Thérapeutique	MICHAUX L.
Urologie	(CERNEA P.
	(CHAPUT (Mme A.)
	PERRAULT
	chargé de l'enseignement
	KUSS R.

III . PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE pour le service des examens

MM. BRINDEAU A. (Obstétrique) GATELLIER J. (Clinique Chirurgicale) LE LORIER V. (Obstétrique) VAUDESCAL R. (Obstétrique)

IV . PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

Clinique chirurgicale	(AMELINE A. (MENEGAUX G. (PATEL J. (SICARD A.
Clinique médicale	(BROUET G. (CACHERA R. (GARCIN J.
Clinique Médicale	(HAGUENEAU M. Pr.s.ch. (MARCHAL G. (SOULIE E.
Clinique obstétricale	(DIGONNET L. (ECALLE G.
Clinique ophtalmologique	RENARD G.
Clinique urologique	COUVELAIRE R.

---oOo---

Secrétaire général de la Faculté	MOREL J.
Secrétaire	Mlle CHAINPREUIL G.

---oOo---

Conservateur chargé de la Direction	Docteur HAHN A.
Conservateur	Mlle GOICHON
Bibliothécaires	(Mlles DUMAITRE P. , LENOIR G. (METIN F. , QUIEVREUX E.

---oOo---

Par délibération en date du 9 Décembre 1798 , l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées , doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation .

A MON PERE,

A MON MARI.

A Mademoiselle GAUTHIER VILLARS

Professeur Agrégé de la Faculté de Médecine.

qui a bien voulu nous donner
le sujet de cette thèse et
nous la présider.

Avec nos sentiments reconnais-
sants.

HISTORIQUE

=====

C'est en 1932 que LOEFFLER et PRIESEL individualisent le Thécome des autres tumeurs ovariennes. Ils l'appellent "fibroma theca cellulare xanthomatöides ovarii". L'attention avait depuis longtemps été attirée par ces tumeurs de l'ovaire entraînant des manifestations hormonales. On les avait groupées sous le titre de Tumeurs féminisantes. Elles se développent à partir du follicule de GRAAF, et le nom de folliculome leur a longtemps été donné.

En 1922, à propos de ces tumeurs féminisantes, et des tumeurs de la granulosa en particulier, SCHROEDER avait rapporté un cas où se trouvaient associées Tumeur de la Granulosa et Cancer de l'Endomètre. Le thécome étant ainsi isolé, DOCKERTY donne, en 1940, dans une communication portant sur 10 cas de tumeurs thécales, les détails suivants : "Un seul exemple d'association de cancer de l'endomètre avec un thécome est intéressant. Dans une série de 32 cas de tumeurs de la granulosa, nous en avons vu 3 cas associés à un cancer de l'endomètre, et les autres chercheurs rapportent des faits semblables. Cette fréquence de 10% semble plus qu'une coïncidence et soulève la question de propriétés cancérigènes de la folliculine". C'est la première fois, d'après nos recherches, que nous voyons soulignée l'importance d'une relation possible entre Thécome et Cancer utérin.

En 1941, PORTER et BRAMHALL dans un article intitulé : "Theca Cell Tumor and Endometrial Carcinoma" relatent un cas : "Le cas suivant nous a intéressés à cause de l'association d'un adénocarcinome de l'utérus".

La même année, WOLFE-NEIGUS rapportent la même association sur 8 tumeurs thécales. Puis en 1942, HENDERSON avec 3 cas (sur 9 thécomes), en 1943 KIRCHBAUM (1 cas), en 1944 NOVAK d'une part avec 1 cas (sur 4 thécomes), INGRAHAM, BLACK, RUTLEDGE d'autre part nous présente un cas de tumeur thécale avec un adénocarcinome de l'endomètre.

L'année suivante, 1945, BANNER et DOCKERTY en étudiant les modifications de l'endomètre chez des femmes qui présentent un thécome, relèvent 3 adénocarcinomes du fond utérin sur 23 tumeurs thécales.

Un article de P. GUERIN, M. GUERIN et TAILHEFER, dans le bulletin de l'Association française pour l'étude du Cancer, en 1946, après une revue de la littéra-

ture concernant les Thécomes, rapporte le cas d'une tumeur thécale ovarienne coïncidant avec un épithélioma du corps de l'utérus. "Ce fait, disent-ils, pose le délicat problème des rapports entre les deux tumeurs et soulève l'hypothèse d'une cancérisation de la muqueuse sous l'influence d'une substance hormonale sécrétée par la tumeur ovarienne."

MUSSEY, DOCKERTY et MASSON citent 2 cas où se voit également cette association (1948); SPEERT, la même année, envisage différemment le problème :

ayant relevé 255 cancers du corps utérin, il compte dans cette série 15 tumeurs ovariennes , parmi ces dernières 3 tumeurs de la granulosa et 1 thécome.

En France, MATHIEU, toujours en 1948, dans un article sur "le mécanisme des métrorragies dans les tumeurs de l'ovaire", nous rapporte l'observation d'une femme de 49 ans chez qui se trouvaient réunis un thécome et un cancer de l'utérus. AUGER, dans un article très intéressant du "Laval Médical" sur les tumeurs thécales de l'ovaire, note 2 malades chez qui se retrouvèrent les deux tumeurs ovarienne et utérine. Bien que s'attachant surtout au cancer du corps, il est intéressant de citer les travaux de WOLL et HERTIG en 1948, qui, sur 307 cas de cancer de l'endomètre ont relevé, après examen des ovaires, 17 thécomes . Dans une série de contrôle comprenant le même nombre de femmes d'âge semblable, ils n'ont relevé que 2 thécomes.

En 1949, FALLS, RAGINS, GOLDENBERG citent une association thécome + cancer du corps sur 16 thécomes. MC KAY, ROBINSON, HERTIG 1 cas sur 8 thécomes. STERNBERG et GASKILL présentent en 1950, 12 cas de tumeurs thécales , sur ce chiffre nous retiendrons un cas de thécome + adénocarcinome et un cas d'hyperplasie kystique de l'endomètre avec transformations glandulaires atypiques : pré-malignes. De même SPARLING toujours en 1950 sur 11 thécomes, publie un cas de thécome associé à un adénocarcinome du fond utérin.

Enfin, en 1951, prennent place des travaux plus importants : DOCKERTY et MUSSEY reprenant l'étude de 87 tumeurs féminisantes (tumeurs de la granulosa et tumeurs thécales) rencontrent 16 cancers de l'utérus. Et parmi ces 16 cancers de l'utérus 7 étaient associés à un thécome.

INGRAM et NOVAK relèvent sur 66 tumeurs féminisantes 4 cas d'association avec carcinome utérin : 3 de ces tumeurs ovariennes étaient des tumeurs de la granulosa et une seulement : une tumeur thécale.

LAFFARGUE, LUSCAN, LAVERNE (1952) à propos d'un travail sur "l'hyperplasie fonctionnelle du stroma ovarien-thécome et cancer de l'endomètre" relatent les chiffres trouvés au laboratoire d'Anatomie Pathologique de la Faculté d'Alger: un cancer confirmé et 2 autres fois des lésions histologiques fortement suspectes sur 9 cas.

En Angleterre, CORBET et TOD communiquent une observation où un cancer de l'endomètre est associé à un thécome. Dans leur commentaire, ils citent WEINER qui en 1950 aurait rapporté également un cas, mais sans spécifier s'il s'agit d'une tumeur de la granulosa ou d'une tumeur de la thèque. Nous n'avons pu, nous-mêmes, retrouver l'article de ce dernier.

Enfin le dernier cas dont nous avons relevé la publication, le plus récent puisqu'il s'agit de 1953, est relaté par LARSSON-OLSON dans "The American Journal of Obstetrics and Gynecology". Il s'agit d'une femme de 64 ans présentant un cancer de l'endomètre avec un thécome.

Nous arrivons donc au total de 51 cas d'association thécome-cancer de l'utérus, rassemblés dans la littérature française, anglaise, et américaine. Nous sommes persuadés que cette liste est loin d'être complète puisque nous avons vu mentionner des travaux faits dans différents pays et que nous n'avons pu rapporter ici.

Nous ajouterons à cette liste une observation qui a été le point de départ de notre travail.

LE THÉCOME =====

DEFINITION :

Nous avons vu que ce sont LOEFFLER et PRIESEL qui en 1932, isolaient le thécome. Pourquoi ce nom? Ils assimilaient ces cellules d'aspect fibroblastique remplies de graisses, aux cellules de la thèque interne mais est-ce simple ressemblance ou peut-on affirmer l'identité entre ces cellules tumorales et les cellules thécales?

VARANGOT, dans un article sur "une tumeur de la thèque interne de l'ovaire", (1937), dit à ce sujet : "Arguments morphologiques : l'aspect histologique des éléments cellulaires rappelle celui des cellules de la thèque interne du follicule en voie de développement : cellules ayant l'aspect de fibroblastes à protoplasme relativement abondant, rempli d'enclaves lipidiques constitués par des cholestérides, l'analogie est très frappante, et dans quelques observations on a même trouvé par endroits des amas de cellules ayant la structure épithélioïde des cellules de la thèque interne au moment de la maturation du follicule. Il y a donc là identité de structure et de composition chimique très suggestive".

La similitude entre les propriétés sécrétrices des cellules de la thèque interne, et l'activité fonctionnelle des Thécomes, est également une preuve de l'identité entre cellules thécales et cellules tumorales. Mais une objection se présente à notre esprit : nous avons vu qu'avant d'avoir ainsi distingué les thécomes on connaissait bien une catégorie de tumeurs de l'ovaire, entraînant les mêmes réactions endocriniennes et qui cependant ne présentaient aucune ressemblance histologique avec les cellules thécales. Il s'agit des tumeurs de la granulosa.

RAPPORTS AVEC LES TUMEURS DE LA GRANULOSA :

VARANGOT, dans sa thèse (1936), sur les tumeurs de la granulosa nous en donne la définition suivante : "Toutes les tumeurs dont le prototype cellulaire représente des éléments analogues aux cellules de la granulosa et qui déterminent des modifications somatiques consécutives à une hyperproduction d'hormone sexuelle féminine".

La genèse de ces deux parties du follicule de de GRAAF pourrait peut-être nous guider dans cette discrimination.

Deux théories principales, d'après LAFFARGUE, essaient de nous expliquer l'origine du follicule ovarien :

- 1) la granulosa est développée aux dépens de la deuxième poussée de l'épithélium germinatif de VALDEYER et la thèque secondairement induite aux dépens de cellules du stroma périphérique.
 - 2) Granulosa et thèque sont développées toutes les deux aux dépens des cellules mésenchymateuses indifférenciées de l'éminence génitale.
- Selon la première théorie, tumeur thécale et tumeur de la granulosa naissent chacune de cellules essentiellement différentes.
 - D'après la deuxième théorie, ces deux catégories de tumeurs ne sont que des formes histologiques particulières du follicule me.

MOULONGUET, VARANGOT défendent l'individualité de ces deux tumeurs qui représentent des types histologiques différents : mais la majorité des auteurs reconnaissent que les tumeurs de la thèque et de la granulosa dérivent non pas de la granulose ou de la thèque adulte mais des éléments souches qui sont identiques pour les deux formations. Aussi WILLIS dans son traité de Pathologie (1953) après avoir souligné la difficulté d'une distinction entre tumeurs de la granulosa et tumeurs thécales, pense et constate : "De même que les cellules de la granulosa et de la thèque des follicules ovariennes dérivent de la différenciation d'un même tissu commun, de même les tumeurs de la granulosa et de la thèque sont souvent présentes, ensemble, dans une même tumeur".

NOVAK, qui a insisté également sur cette origine commune à partir du mésenchyme ovarien, remarque : "Dans ces tumeurs thécales, cependant, on trouve des groupes de cellules ressemblant à celles de la granulosa, de sorte que l'on doit se demander s'il est sage de faire une distinction trop tranchée entre tumeurs de la granulosa et de la thèque, surtout étant donné leurs effets hormonaux identiques. Cette croyance a été plus tard confirmée par les études sur le réticulum des tumeurs thécales et de

la granulosa au moyen de l'imprégnation argentique, comme l'ont suggéré TRAUT, KUDER et CADDEN. Ces auteurs ont trouvé que dans des types bien différenciés de tumeurs de la granulosa, on trouve à la fois des éléments de la granulosa et de la thèque, et la même chose est vérifiée dans les thécomes.

LAFFARGUE (Bulletin Algérien de Carcinologie 1951) arrive à la même conclusion : "Actuellement on peut admettre ceci : le terme de folliculome désigne une famille de tumeurs issues du follicule de GRAAF, comprenant les tumeurs de la granulosa, les tumeurs de la thèque, et celles qui avec des faits de passage histologique, sont des tumeurs à double contingent cellulaire." L'auteur rejoint ainsi la conception primitive du folliculome.

- Nous voyons d'après ces trois opinions que la qualité histologique de ces deux tumeurs tend à s'atténuer.

Quant à leur autre caractéristique : à savoir leurs manifestations cliniques semblables, elles ne font que renforcer cette conception de parenté très proche entre tumeurs thécales et tumeurs de la granulosa. Ce sont des tumeurs féminisantes, c'est-à-dire qu'elles sont capables de créer, du fait de leur présence, un syndrome endocrinien très particulier. Nous allons revoir en détails l'activité fonctionnelle du thécome et nous étudierons, à ce moment-là, les manifestations cliniques de cette sécrétion prolongée et continue d'oestrogènes par la tumeur.

Mais remarquons que c'est à propos des tumeurs de la granulosa que SCHROEDER en 1922, remarqua la coexistence d'un cancer de l'utérus, et eut l'idée d'un rapport pouvant exister entre cette tumeur ovarienne capable de sécréter de la folliculine et les modifications de la muqueuse utérine allant jusqu'à la dégénérescence cancéreuse.

FREQUENCE :

Le thécome n'est pas une tumeur fréquemment rencontrée. GORDON, passant en revue toute la littérature sur les tumeurs thécales, en compte de 1932 à 1948 : 125. Nous intéressant surtout à la présence simultanée de thécome et de cancer de l'endomètre, nous n'avons pas cherché le nombre de thécomes existant seuls, mentionnés jusqu'à l'époque actuelle, mais nous pouvons dire que ce

nombre est limité .

Les tumeurs de la granulosa se rencontrent plus souvent. NOVAK , considérant les 500 premiers cas de "The ovarian tumor registry" trouve seulement 6 thécomes, en proportion de 67 tumeurs de la granulosa. L'importance du thécome n'en est cependant pas diminuée pour cela, comme nous le verrons , à cause de son association plus fréquente avec le cancer de l'utérus.

ACTIVITE FONCTIONNELLE DU THECOME

=====

Nous avons signalé déjà à plusieurs reprises ces manifestations cliniques relevant d'un syndrome endocrinien très caractérisé. Ce sont elles qui avaient attiré l'attention des cliniciens. Comment pouvons nous l'expliquer ?

Les thécomes formés de cellules tumorales en tous points semblables à celles de la thèque interne, ne possèderaient-ils pas les mêmes propriétés physiologiques que les cellules thécales ?

Propriétés des cellules thécales.

Les travaux de MORICARD en particulier ont bien montré que la thèque interne jouait un rôle prépondérant dans la sécrétion de l'hormone oestrogène. MORICARD la qualifie de "glande oestrale". MOULONGUET et VARANGOT dans le journal de Chirurgie de 1939 nous donnent les bases expérimentales étayant ces arguments d'ordre fonctionnel :

ASHEIM et ZONDEK : l'implantation isolée de granulosa ne donne pas d'oestrus chez la souris castrée, alors qu'en utilisant la thèque, on a des résultats positifs.

PARKES : par action des rayons X sur l'ovaire, on peut supprimer la sécrétion de liquide folliculaire par les cellules de la granulosa, et conserver la sécrétion de la folliculine par les cellules de la thèque.

Enfin les expériences de COLLIP : chez la rate hypophysectomisée, l'injection d'hormone gonadotrope provenant de l'urine de grossesse déterminait une stimulation de la thèque seule, sans action sur la granulosa, malgré cela on obtient un oestrus vaginal. On peut donc en conclure que la thèque interne sécrète l'hormone oestrogène.

Mais après avoir ainsi démontré le rapport existant entre thèque interne et folliculine, nous nous heurtons à une difficulté : comment, dans ce cas là, expliquer que les tumeurs de la granulosa fassent également partie de ces tumeurs féminisantes. MC KAY en 1949 ayant remarqué que ce sont bien les cellules thécales plus que celles de la granulosa qui sont le lieu de production de l'hormone, suggère que la tumeur de la granulosa n'est oestrogène que du fait qu'elle contient des éléments de la thèque.

VARANGOT, avant lui, pense déjà que les propriétés oestrogéniques des tumeurs de la granulosa sont liées non pas à la tumeur elle même, mais à la réaction probable des cellules de la thèque interne.

L'existence de folliculine en quantité importante, secrétée d'une façon continue par les cellules tumorales du thécome, ne pourrait-elle pas être mise en évidence au moyen de dosages par exemple ? On a essayé d'innoculer à des animaux des extraits de parenchyme tumoral : GEIST et SPIELMAN en 1935 ont trouvé dans 32 g. d'un thécome prélevé chez une femme de 21 ans, 48 unités souris d'hormone oestrogène, ce qui est un contenu hormonal plus élevé que celui du placenta. VOIGT (1940) obtient avec un extrait de thécome chez la souris impubère une "hypertrophie utérine analogue à celle qui est provoquée par une injection de folliculine". SPIELMAN, dans un autre rapport, aurait trouvé 1 unité souris de folliculine pour 0,75 g. de parenchyme néoplasique. Mais ces recherches se sont montrées sans doute difficiles ou décevantes car nous avons trouvé très peu de travaux à ce sujet.

MC KAY, ROBINSON, HERTIG en 1949, ayant trouvé comme nous l'avons dit plus haut, des substances stéroïdes uniquement dans les cellules thécales, ont pensé pouvoir appliquer des procédés histochimiques pour différencier thécomes et fibromes. Ce serait les gouttelettes soudanophiles contenues dans les cellules tumorales qui donneraient ces réactions histochimiques définies par DEMPSEY et BASETT, propres aux hormones stéroïdes. Mais ils se sont heurtés à une difficulté : des thécomes qu'ils appellent "inactive thécoma", ne contiennent pas de gouttelettes soudanophiles et aucun des tests pour déceler les substances stéroïdes ne sont, dans ces cas là, positif. Or, ce qui semble être en contradiction avec ces faits : ils relatent un cas d'association : thécome et cancer de l'endomètre, et il s'agit d'un thécome "inactif". Ils essaient d'expliquer cette possibilité, par des transformations de thécome actif en thécome inactif...

Syndrome d'hyperfolliculinisme.

Signes cliniques.

Ce qui constitue malgré tout la meilleure preuve de l'activité oestrogénique du thécome est le syndrome clinique d'hyperfolliculinisme. C'est lui qui caractérise la présence du thécome et qui peut attirer l'attention de la malade et du médecin.

Il se manifeste d'une façon différente suivant les étapes de la vie sexuelle. Nous l'envisagerons donc chez la fillette, chez la femme en période d'activité génitale, et enfin chez la femme ménopausée.

1) Chez la fillette.

Disons tout de suite sa rareté. GORDON publie un cas de thécome chez un enfant d'un an (Journal of Pediatrics 1951) mais cette tumeur est exceptionnelle chez l'enfant. Elle entraîne l'apparition d'une puberté précoce, caractérisée par : une augmentation du volume des seins (signe toujours le premier à apparaître d'après VARANGOT : car la glande mammaire est le réactif le plus sensible à la folliculine chez l'enfant). Puis les poils du pubis et des aisselles se développent, des hémorragies utérines plus ou moins régulières, ou même de véritables règles apparaissent. Le psychisme est souvent fort avancé. La radiographie du squelette montre l'accélération du processus d'ossification et parfois même une soudure prématurée des épiphyses.

2) Chez la femme en état d'activité sexuelle .

Le syndrome se limite à l'existence de troubles du cycle menstruel dont l'hyperplasie de l'endomètre est seule responsable . Ces perturbations menstruelles peuvent présenter toutes les modalités : ménorragie, métrorragie , irrégulières ou continues , ou même aménorrhée . Le premier signe est souvent une prolongation anormale de la durée des règles, puis le cycle se bouleverse complètement et les phases d'aménorrhée et de métrorragies peuvent alterner d'une façon très capricieuse. Les hémorragies sont parfois d'une ténacité et d'une continuité vraiment extraordinaire. Ce syndrome fonctionnel est particulièrement net avant 45 ans.

3) Après la ménopause :

Le syndrome se traduit, avant tout, par des métrorragies dues à l'hyperplasie de l'endomètre. Les signes utérins sont au premier plan car les autres récepteurs folliculiniques semblent réagir beaucoup plus discrètement que chez la fillette. Dans la majorité des cas, ce sont des hémorragies capricieuses et sans rythme fixe, parfois même profuses et inquiétantes par leur abondance.

Il nous paraît intéressant, après la description de ce syndrome d'hyperfolliculinémie en rapport avec les thécomes, de citer une observation de LAFFARGUE parue en Décembre 1953, sur la possibilité d'existence d'une grossesse chez une femme présentant une tumeur thécale. Cette association est très rare. "Comment peut en effet se réaliser l'équilibre hormonal indispensable à la nidation et au développement de l'oeuf, en cas d'hyperoestrogénie permanente."

Signes histologiques .

Les signes cliniques ne sont pas les seules manifestations de cette hyperfolliculinémie, nous allons décrire maintenant les modifications histologiques qu'elle entraîne au niveau de l'utérus. Elles nous permettent d'affirmer l'activité fonctionnelle de ces tumeurs : "Elles sont d'une importance capitale, et ont une très grande valeur démonstrative puisqu'elles sont le témoin d'une sécrétion hormonale continue et prolongée".

a) Sur le myomètre :

- La paroi musculaire de l'utérus, chaque fois que celui-ci est enlevé en même temps que le thécome et examiné, est fréquemment hypertrophiée . On peut souvent constater la présence de fibromyomes. KNIGHT et HOUSTON (1948) citent la proportion de 46 à 52% de myomes rencontrés chez des femmes présentant un thécome. RUBENS-DUVAL en 1951 rapporte un tableau "emprunté, dit-il, aux revues générales récentes : les lésions associées de fibromatose utérine se rencontrent dans les tumeurs thécales 90 fois sur 100."

- Dans plusieurs cas, on a trouvé des ilots d'endométriase parsemant le muscle utérin. Plusieurs auteurs, entre autres GODDHALL, craint que le développement d'une endométriase est la conséquence d'une sécrétion oestrogénique exagérée.

b) Sur l'endomètre :

a) - L'examen le plus important dans le diagnostic des syndromes hyperfolliculiniques, est l'exploration cytologique. En effet, l'examen histologique de fragments de muqueuse utérine révèle des modifications, dues à l'action de la folliculine. Nous devons donc logiquement constater ces mêmes transformations avec la tumeur thécale qui libère des quantités importantes de folliculine.

Quel aspect présente donc l'endomètre ?

- BANNER et DOCKERTY qui ont étudié l'endomètre dans 21 cas de tumeurs thécales (1945) rapportent les faits suivants :

"Dans 14 cas, il était grossièrement plus épais que la muqueuse utérine normale.

Dans 12 cas, l'examen microscopique montra l'image de phase proliférative récente ou ancienne du cycle menstruel, généralement en association avec une transformation kystique.

8 des 14 malades étaient dans la période suivant la ménopause (bien qu'il soit connu que

normalement l'endomètre ne devient pas atrophique immédiatement après l'arrêt de la menstruation), nous pensons que cet épaissement de l'endomètre chez certaines de ces malades qui avaient plus de 60 ans, est une preuve de la stimulation oestrogénique".

- VARANGOT (en 1937) : "On sait bien actuellement que le test morphologique le plus fidèle et le plus constant de la surcharge folliculinaire de l'organisme féminin c'est l'hyperplasie de l'endomètre. Chaque fois que l'on a pu examiner l'endomètre, on a toujours trouvé cette hyperplasie glandulo-kystique; et la valeur de cette constatation est d'autant plus grande qu'il s'agissait le plus souvent de femmes âgées chez lesquelles l'activité ovarienne avait cessé depuis longtemps. Ces faits sont d'une importance capitale et permettent d'affirmer l'activité fonctionnelle de la tumeur. Ils ont semble-t-il, plus de valeur démonstrative que la recherche de la folliculine dans le parenchyme tumoral, qui ne surprend qu'un instant de sa sécrétion continue.

Les modifications de l'endomètre dans les tumeurs thécales sont tout à fait caractéristiques de l'élaboration de l'hormone oestrogène. Les glandes se mettent à proliférer d'une manière exagérée, et montrent souvent des dilatations kystiques (SWISS-CHEESE Variety).

- La meilleure preuve que ce syndrome d'hyperfolliculinisme est bien dû à la tumeur ovarienne est fournie par l'intervention chirurgicale : en effet, après ablation de l'ovaire atteint, les signes cliniques et histologiques régressent pour arriver à disparaître complètement.

b) Cancer de l'endomètre .

Enfin cette modification de l'endomètre peut aller jusqu'à la dégénérescence maligne (et c'est là le sujet qui nous intéresse.)

- BANNER et DOCKERTY (1945), à la suite des phrases que nous avons citées à propos des examens de l'endomètre, mentionnent : "un adénocarcinome utérin dans 3 cas de tumeurs thécales, sans preuves de métastases au moment de l'opération. Aussi 22% de nos malades avec une tumeur thécale présentaient une association avec un carcinome de l'utérus". AUGER (1948) : "Enfin, il n'est pas rare de

voir un épithélioma de la cavité utérine évoluer en même temps qu'un thécome ovarien". (11 cancers sur environ 115 thécomes rapportés c.à.d. 10%).

DOCKERTY et MUSSEY (1951) communiquent la proportion suivante : "l'association de lésions utéro-ovariennes était de plus de 15% et ce rapport atteignait 27% après l'âge de 50 ans".

NOVAK dans son traité de Pathologie (1952) "signale aussi le fait qu'un nombre important de cas ont actuellement été notés dans les quels les tumeurs de la granulosa et de la thèque sont associées à un adénocarcinome de l'utérus, suggérant immédiatement le rôle prédisposant possible des tumeurs de l'ovaire dans la formation du cancer de l'utérus.

Dans le plus récent travail à ce sujet, celui d'INGRAM et NOVAK 54 cas de tumeurs féminisantes et d'adénocarcinome de l'endomètre associés ont été réunis. Cette association a été retrouvée dans 4 sur 66 tumeurs semblables dans notre propre laboratoire. Le thécome exerce apparemment un effet cancérigène plus fort sur l'endomètre que ne le fait la tumeur de la granulosa. 29 des cas cités de cette association intéresse le thécome, et 25 : les tumeurs de la granulosa, en dépit de la bien plus grande fréquence de ces dernières.

Nous pouvons conclure que les chiffres rapportés par ces différents auteurs sont beaucoup trop élevés pour être expliqués par une simple coïncidence, et nous suggèrent fortement l'hypothèse d'une relation hormonale entre la tumeur thécale et le cancer utérin.

THECOME ET CANCER DE L'ENDOMETRE.

Etiologie.

Examinons donc les observations recueillies à ce sujet :

- d'une part une observation qui nous a été communiquée par le Professeur GAUTHIER-VILLARS.
- d'autre part celles que nous avons pu relever dans la littérature et qui nous paraît plus simple et plus clair de réunir dans un tableau. En effet, les observations citées sont d'importance très inégale par les détails qui s'y trouvent réunis ; les renseignements les plus constants sont l'âge et les signes cliniques qui ont amené les malades à consulter. Dans l'ensemble, elles s'attachent au diagnostic histologique qui à peu de chose près se retrouve dans tous les cas.

De plus en traitant l'étude clinique, en général, nous ferons en quelque sorte la synthèse des différents renseignements apportés par l'histoire de ces malades.

Observation personnelle :

Madame A.P.... 65 ans, est vue en mars 1954 par le Docteur COURVOISIER (de Vesoul) pour des métrorragies abondantes, apparues depuis quelques semaines, alors que la ménopause datait de 10 ans.

Un curetage permit alors de vérifier sur coupes histologiques le diagnostic clinique de cancer probable du corps utérin qui avait été porté. L'intervention pratiquée le 28 mars, montra l'utérus augmenté de volume, de consistance molle, et contenant des bourgeons néoplasiques rougeâtres, situés dans la région du fond.

A ces lésions attendues, s'ajoutait une hypertrophie de l'ovaire droit, hypertrophie très modérée, qui n'avait donné lieu à aucune constatation au toucher bimanuel, la surface de l'ovaire était légèrement bosselée, de consistance ferme.

Les suites opératoires ont été sans histoire, la malade est rentrée chez elle dans les délais normaux.

Les pièces reçues au laboratoire étaient constituées par un fragment de paroi utérine où étaient appendus de nombreux bourgeons friables et par la totalité de l'ovaire droit qui était déformé par un nodule blanchâtre et dur

ayant à peine la taille d'une noix ; la tranche de section était homogène : sa couleur n'a pas pu être appréciée , les fragments étant fixés dans le liquide de BOUIN.

Examen histologique :

- Celui de la tumeur utérine, ne présente guère d'intérêt car nous retrouvons sur ces coupes tous les aspects classiques des épithélioma végétants du corps utérin avec leur structure tantôt tubulée, tantôt villosité, leur trame fibrillaire très grêle ayant perdu la morphologie réticulaire du chorion cytogène et leur absence presque complète de tendance invasive.

Un seul fait mérite que nous insistions, c'est la continuité de cet épithélioma avec un court segment d'endomètre hyperplasique, de type micro-kystique classique, ce qui vient confirmer la présence chez cette malade d'un effet folliculinique hyper-actif.

- La tumeur ovarienne : est faite de travées collagènes assez peu importantes, séparées par de larges plages de cellules toutes semblables et dans l'ensemble assez sombres, leur noyau étant volumineux par rapport au cytoplasme. Il n'existe aucune cavité glanduliforme entre ces cellules, aucun aspect rappelant les micro-follicules des tumeurs de la granulosa. On a bien plutôt l'impression d'une structure assez voisine de celle du stroma sarcomatoïde de l'ovaire, avec une vascularisation assez riche, régulière, et des cellules, somme toute, assez peu différenciées : elles sont ovoïdes ou fusiformes, très rarement distendues par un contenu qui n'a laissé aucune trace sur les coupes après inclusion à la paraffine, et que l'on peut donc assimiler à des graisses. Leurs noyaux sont réguliers, très sombres.

Il semble plus difficile de décrire ces tumeurs que de les reconnaître et c'est l'impression qui ressort de la lecture de la plupart des travaux publiés. Plus richement cellulaires que les fibromes, plus compactes que les tumeurs de la granulosa, c'est entre ces deux types architecturaux qu'il convient de chercher leur place.

Observations recueillies :

Voir le tableau.

Tous les autres cas (ce qui nous donne le total de 51 sont mentionnés par leurs auteurs sans rapporter l'histoire clinique des malades. Il s'agit, en effet, des travaux de WOLL et HERTIG (1948) et de SPEERT (1948) qui relèvent les thécomes trouvés au cours de l'exploration des ovaires dans une série de cancers du corps.

<u>ANNÉE</u>	<u>AUTEURS</u>	<u>ÂGE</u>	<u>en fants</u>	<u>psse. che</u>	<u>ménopause</u>	<u>SIGNES CLINIQUES</u>	<u>leur Durée</u>
1940	DOCKERY	58 ans	multiple	?		métrorragies	1 mois
1941	PORTER- BRAMHALL	72			55 ans	{ métrorragies sensation pesanteur	2 ans
	WOLFE - NEIGUS	57	0		54	{ leucorrhées métrorragies	3 mois
		72	0			métrorragies	1 an
1942	HENDERSON	60	1			métrorragies	4 ans
		57	2			métrorragies	4 mois
1943	KIRSCHBAUM	55	5	1	45	métrorragies douleur abdominale	18 mois 1 an
	NOVAK	44				métrorragies	10 mois
1944	INGRAHAM- BLACK RUTTLEDGE	62			45	métrorragies	3 ans

1945	BANNER- DOCKERTY	61 ans	3		36 ans	métrorragies intermittentes	10 ans
		65	0			hémorragies	1 an
1946	GUERIN M. & R. TAILHFER	69	2			métrorragies	7 mois
	MATHIEU	49			47 1/2	métrorragies. 7 vol. abdomen	3 mois
1948	GREGOIRE - MESSIMY	66				petites métrorragies	
	MUSSEY. DOCKERTY - MASSON	46			40	{ métrorragies douleur abdominale	2 sem.
	AUGER	67				métrorragies	
		55	0		encore régérée.	méno-métrorragies	
1949	MC. KAY - ROBINSON - KERTIG	63				métrorragies douleur.	1 an 3 derniers mois
	FALLS - RAGINS GOLDENBERG	55			54.	métrorragies	2 sem.

1950	SPARLING	62 ans		5	45 ans	métrorragies	6 mois
	STERNBERG-	62	5	-	52	saignements cycliques.	4 ans
	GASKILL	61	0		50	aucun signe fonctionnel	
	DOCKERTY-	46	7			métrorragies continues	99 mois (?)
	MUSSEY.	60	3	3	52	métrorragies	9 mois
1951		53	3	1	47	métrorragies	6 ans
		57	1		52	opérée d'urgence	
	INGRAM- NOVAK	73	0	0	50	métrorragies	11 ans
1952	CORBET- TOD	56	3		52	métrorragies	2 ans
1953	LARSSON- OLSON	64	0	0	47	métrorragies	8 mois
1954		65			55	métrorragies	99 semaines

Influence de l'âge :

L'âge de nos malades oscille de 44 ans pour la plus jeune à 73 ans pour la plus âgée : le cancer du corps associé à un thécome ne se voit pas chez l'enfant et la femme jeune. L'âge de la ménopause n'étant pas noté pour chaque cas, nous voyons cependant qu'il n'existe qu'un cas (AUGER 1949) où il s'agit d'une femme de 55 ans, encore réglée.

Toutes nos malades sont des femmes âgées et ménopausées. Cette notion ne saurait étonner, car d'une part le thécome se voit surtout chez la femme âgée, et d'autre part l'épithélioma du corps utérin est exceptionnel chez la femme jeune.

A propos de la possibilité de développement d'un thécome suivant l'âge, VARANGOT souligne : "Ces tumeurs apparaissent surtout chez les femmes âgées (les 2/3 des malades avaient dépassé 50 ans). La plupart des malades était ménopausée et l'arrêt des règles était parfois très lointain".

WILLIS donne le chiffre de 10% comme proportion des thécomes se développant avant la ménopause.

BANNER et DOCKERTY (1945) disent à propos de la coexistence des deux tumeurs : "Cette "complication" n'a pas été rencontrée chez des malades de moins de 50 ans, la fréquence de cette association étant de 33% pour des femmes plus âgées".

D'après les auteurs anglais CORBET et TOD : "aucune de ces malades n'était une jeune femme. L'âge fréquent de ces tumeurs est le même que celui du cancer de l'endomètre ; les tumeurs ovariennes féminisantes apparaissant durant la vie génitale ne se compliquent pas du risque d'un cancer du corps ; Tandis qu'une femme qui présente une tumeur ovarienne après la ménopause, court le risque considérable de voir s'établir un "cancer de l'endomètre".

Par conséquent, nous devons suspecter par principe des lésions malignes de l'utérus, quand on fait le diagnostic de tumeur ovarienne chez une femme ménopausée. ROUCHY nous le prouve à propos d'une tumeur thécale de l'ovaire chez une femme de 55 ans : "Nous avons fait à notre malade une hystérectomie totale justifiée par l'âge de la malade et les dangers d'association de néoplasme du corps".

.Etude clinique.

Les signes cliniques existant chez la femme atteinte de thécome et de cancer du corps sont assez frustes, et chez certaines peuvent être totalement absents.

1) Les signes généraux :

Les renseignements que nous avons pu lire à ce sujet sont concordants : l'état général de ces malades n'est pas touché. Une seule exception : MUSSEY, DOCKERTY, MASSON notent un amaigrissement de 9 kgs. depuis les 6 derniers mois avant l'entrée de leur malade à la clinique.

2) Signes fonctionnels :

Il en est un qui est retrouvé dans tous les cas : les métrorragies . C'est , à part une malade, qui n'a présenté aucun signe fonctionnel, le signe constant de cette association : thécome et cancer de l'endomètre . L'origine de ces hémorragies peut être rattachée aussi bien à la présence du thécome qu'à celle du cancer du corps. Nous avons vu que l'hyperfolliculinémie provoque chez la femme ménopausée des métrorragies, d'autre part l'existence de métrorragies également chez une femme ménopausée doit faire suspecter par principe un cancer du corps.

Ces pertes sanglantes sont très variables par leur importance et leur durée, et sont plus ou moins bien supportées par la patiente, d'où sa décision plus ou moins rapide à venir consulter.

Les autres signes, parfois mentionnés, prouvent simplement l'existence d'une masse tumorale pelvienne, ils sont d'ordre mécanique :

- sensation de pesanteur.
- douleur dans le bas ventre .
- troubles urinaires.

3) Signes physiques :

Manquent en général : chez une malade, on a remarqué une augmentation rapide du volume de l'utérus. C'est le seul cas.

4) Antécédents:

Aussi bien obstétricaux que pathologiques, ne donnent aucune indication. Nos malades sont aussi bien des multipares (jusqu'à 7 enfants) que des nul-lipares. Chez toutes, les règles ont été normales et leur ménopause a été sans histoire.

5) Examen physique :

Est la plupart du temps négatif .

Il pourra montrer parfois l'existence d'une masse pelvienne mobile. Mais pour que la tumeur ovarien-ne puisse être perçue, il faut qu'elle atteigne déjà un certain volume.

L'augmentation de volume de l'utérus est trou-vé dans un grand nombre de ces cas (il peut simuler la taille d'une grossesse de 2 mois, et chez une malade ci-tée par WOLFE et NEIGUS, la taille d'une grossesse de 14 à 16 semaines). La masse utérine peut être sentie irréguliè-re, nodulaire.

L'examen vaginal a révélé dans quelques cas la tumeur utérine débordant l'orifice externe du col et faisant saillie dans le vagin.

En résumé, l'examen physique n'a pas en lui-même une très grande valeur. Il doit être fait systéma-tiquement, car dans un petit nombre de cas, il pourra commander, en l'absence de tout signe fonctionnel d'au-tres examens qui ont une importance capitale dans le diagnostic du cancer du corps : la biopsie
: l'hystérogaphie.

Ils devront être pratiqués immédiatement dès que la malade parait suspecte (importance des métrorra-gies qui doivent aiguiller vers la possibilité d'existen-ce d'une tumeur maligne, et commandent l'examen histolo-gique et radiologique) .

Nous voyons que dans l'examen de cette asso-ciation des deux tumeurs : ovarienne et utérine, toute l'importance revient au cancer utérin. Le thécome, lui, sera très souvent diagnostiqué au moment de l'examen de la pièce opératoire (comme dans notre observation personnelle). C'est ce que fait remarquer LARSSON et OLSON dans un article paru en 1953 : "Dans les cas de thécome associé à un adénocarcinome de l'endomètre, le diagnostic de la maladie ovarienne n'a jamais été fait avant l'opération, aussi loin que nous soyons remontés".

Anatomie pathologique.

I-) Etude macroscopique :

L'examen de l'utérus et des ovaires, une fois l'opération pratiquée , va nous montrer :

1) des modifications au niveau de l'utérus :

L'utérus est gros , de consistance molle. La paroi musculaire est souvent épaissie. La surface pouvant être bosselée à cause de l'existence fréquente de fibromyomes. La masse tumorale endométriale peut varier de taille d'un cas à l'autre, elle peut être soit pédiculée : nous avons cité le cas d'une malade chez qui la tumeur faisait irruption dans le vagin, elle peut avoir un aspect bourgeonnant, ou se réduire à une simple plage brûnâtre dans le fond utérin. Elle peut être ulcérée, nécrosée ...

2) au niveau des ovaires :

Il s'agit presque toujours d'une tumeur unilatérale. La taille peut être variable "de 3mm jusqu'à 22 cm". L'aspect de l'ovaire dépend évidemment de l'importance du thécome : ou bien s'il est petit il ne se décèle qu'à la coupe, ou bien dans le cas extrême, l'ovaire tout entier est transformé en une masse ferme lobulaire. Les tumeurs thécales ont des limites nettes, et sont de consistance ferme. On les rapproche des fibromes ovariens banaux et WILLIS (1953) remarque : "Il n'y a pas de doutes que beaucoup, si ce n'est tous les fibromes de l'ovaire, sont en réalité des tumeurs thécales fibreuses."

Outre ses limites nettes, le thécome est bien encapsulé; ne présentant pas d'adhérences avec les tissus voisins, il s'enlève facilement . Il est d'aspect jaunâtre, cette couleur étant due à la présence de travées jaune d'or dans le parenchyme tumoral.

"Bien que généralement d'apparence et de consistance ferme et fibreuse, les tumeurs thécales peuvent , comme les tumeurs de la granulosa, avoir tendance à dégénérer en kystes"NOVAK.

II*) Etude microscopique :

L'examen histologique, qui va permettre le diagnostic révèle :

1) Au niveau de la tumeur utérine :

En général un épithélioma de type glandulaire cylindrique, avec ses tubes glandulaires néoplasiques, bordés de hautes cellules cylindriques à noyau foncé, disposées parallèlement et sur plusieurs couches ; avec ses boyaux pleins épithéliaux où les cellules ont perdu leur forme cylindrique et leur agencement, elles contiennent des noyaux souvent très volumineux : monstruosité et figures de carryokinèse.

2) Au niveau de la tumeur ovarienne :

"La présence de larges travées de cellules fusiformes d'aspect épithélioïde, réparties sans régularité et entrelacées dans toute la tumeur, séparées par des bandes de taille variable d'un tissu de soutien, et souvent par des plages hyalines " GEIST et GAINES en insistant aussi sur "la présence de graisse biréfringente en gros amas à l'intérieur des cellules, et en moindre quantité dans le tissu de soutien environnant".

Ces gouttelettes graisseuses peuvent être mises en évidence par le Soudan III qui les colore en orange. De nombreux auteurs ont insisté sur ce fait qui semble caractériser, disent-ils, les tumeurs thécales.

Enfin, "dans ces tumeurs, on trouve souvent, par endroits, des cellules ressemblant à celles de la granulosa" dit NOVAK.

Nous avons déjà signalé ce fait qui permet d'envisager la proche parenté de ces deux catégories de tumeurs.

.Evolution.

Dans l'évolution des deux tumeurs : thécome et cancer de l'endomètre, il est évident que c'est le cancer de l'endomètre qui joue le premier rôle.

En effet, le thécome, seul, peut être considéré comme une tumeur bénigne. Il peut rester latent très longtemps et ne met pas en jeu la vie de la malade.

De plus , une fois l'ablation pratiquée de l'ovaire atteint, comme nous l'avons déjà mentionné, tous les signes regressent et disparaissent bientôt.

On a observé dans l'avenir de ces malades, peu, pour ne pas dire pas de récidives. C'est une raison pour laquelle certains auteurs veulent maintenir la distinction entre tumeurs de la granulosa et tumeurs thécales. Car, comme le montre VARANGOT, sur un laps de temps s'étendant sur 10 ans, 25% des tumeurs de la granulosa récidivent.

On cite dans la littérature quelques cas de thécomes malins, mais c'est très rare.

Quant à l'évolution du ^{/cancer du} corps, nous la connaissons : l'extension locale est lente, l'extension au myomètre tardive et l'extension aux lymphatiques plus tardive encore, mais il semblerait que le pronostic soit moins bon qu'il n'est dit classiquement.

.Traitement.

Nous serons très bref sur ce sujet.

Il consiste uniquement dans l'intervention chirurgicale.

- ou bien c'est la tumeur utérine (le plus fréquent) qui aura attiré l'attention : le diagnostic clinique et histologique ayant confirmé un cancer du corps utérin, le chirurgien au moment de l'hystérectomie se trouvera en présence d'ovaires augmentés de volume, déformés (c'est le cas de notre malade) qu'il enlèvera. Le diagnostic de thécome sera porté par la suite.
 - ou bien c'est la tumeur ovarienne (plus rare) qui aura été trouvé à l'examen physique : dans ce cas-là on doit insister sur les prélèvements d'endomètre, en vue de dépister un cancer possible, et comme nous l'avons déjà indiqué, l'ablation de l'utérus en même temps que celle de l'ovaire semble être une attitude prudente, chez la femme ménopausée. Car nous avons vu qu'il y a peu de risques de cancérisation de l'endomètre chez la femme jeune.
-

FOLLICULINE ET CANCER DE L'ENDOMETRE

=====

L'étude de la coexistence d'une tumeur thecale avec un cancer de l'endomètre nous a semblé présenter un intérêt théorique certain.

Elle permet en effet de voir les manifestations que provoque une hyperfolliculinémie quasi expérimentale : le thécome, sur la muqueuse utérine de ces malades.

"L'importance de l'association de ces deux tumeurs provient non de leur rareté, ni de leur mortalité, mais de la lumière possible qu'elle pourrait jeter sur l'étiologie du cancer de l'endomètre." CORBET et TOD 1952.

Le cancer du corps est exceptionnel chez les femmes ovariectomisées (à part trois cas cités par SMITH). Les oestrogènes semblent donc indispensables au développement de cette tumeur maligne.

Mais si nous voulons envisager le rôle de ce facteur hormonal, dans ses rapports avec le cancer de l'endomètre, en dehors de toute tumeur féminisante il nous semble nécessaire de préciser tout d'abord qu'elle va être la source d'oestrogène chez la femme ménopausée.

Production de folliculine après la ménopause :

Il nous faut concilier deux faits qui, à première vue, semblent incompatibles : la présence de folliculine d'une part et l'absence d'activité ovarienne d'autre part.

Dans la période suivant immédiatement la ménopause, on peut admettre que la sécrétion de l'hormone oestrogène se poursuit quelques temps après l'arrêt des règles.

Mais chez une femme ménopausée depuis 10 ans, cette explication ne peut se concevoir.

Plusieurs auteurs se sont intéressés à la question :

- WOLL, HERTIG, SMITH, JOHNSON (1948) ,

étudiant les ovaires chez 331 femmes avec un cancer du corps utérin, ont retrouvé une hyperplasie du stroma ovarien dans 84% des cas. Dans un groupe de contrôle de 307 femmes, avec une répartition comparable des groupes d'âge, les critères d'hyperplasie du stroma ovarien n'ont été retrouvés que dans 44% des cas.

- SHAW et DASTUR (1949) ,

retrouvent 24 fois sur 48 des groupes de cellules polyédriques et éosinophiles à gros noyaux sphériques dans le mésovaire de la médullaire de l'ovaire des femmes porteuses d'un cancer de l'endomètre, alors qu'ils ne retrouvent ces cellules qu'une fois sur deux cents dans un groupe témoin.

- DOCKERTY, LOVELADY, FOUST (1951) ,

ont trouvé une hyperplasie du stroma ovarien 5 fois en l'absence de corps jaune.

- L'opinion de LAFFARGUE , LUSCAN et LAVERNHES nous paraît très bien trancher le problème : "Après la ménopause, il nous paraît légitime d'attribuer aux cellules du stroma ovarien entrées en fonction un rôle très important capable de nous expliquer la présence d'action oestrogénique bien après la cessation des règles, capable aussi d'apporter aux cancers génitaux les conditions hormonales nécessaires à leur développement , et que RANDALL considère comme tellement constantes qu'il dit n'avoir jamais vu un frottis de castration au cours du cancer du corps utérin. Ces hyperplasies du stroma ovarien ne sont pas sans rapport avec les thécomes, avec lesquels elles coexistent souvent. Elles en paraissent même parfois un stade initial : elles se développent dans les mêmes circonstances étiologiques et expérimentales. Elles existent comme un fait pathologique en rapport probablement avec les troubles hypophysaires de la ménopause, en l'absence de toute induction provenant des cellules granuleuses du follicule de GRAAF . Elles expliquent probablement la conservation d'une certaine activité oestrogénique après la ménopause".

Cette hyperplasie du stroma ovarien pouvant ainsi accompagner et même être à l'origine du thécome, nous sommes ramenés à notre point de départ : l'importance de cette hyperfolliculinémie dans la dégénérescence cancéreuse de l'endomètre.

Nous allons envisager successivement :

- l'hyperfolliculinisme expérimental
- l'hyperfolliculinisme consécutif à un traitement prolongé par les oestrogènes.

L'hyperfolliculinisme expérimental :

Cette expérimentation peut se faire : chez l'animal
: chez la femme..

1) Chez l'animal :

Les animaux utilisés sont surtout les souris et les rats, bien que l'on puisse prendre n'importe quel animal : les résultats sont les mêmes.

L'administration longtemps prolongée de doses très élevées d'hormone oestrogène, toutes proportions gardées évidemment, provoque au niveau des récepteurs folliculiniques, toute une série de modifications :

- si l'animal est impubère : on réalise un développement artificiel et prématuré de tout le tractus génital : une véritable puberté précoce.
- si l'animal est pubère, la surcharge folliculinique détermine tout d'abord une hyperplasie de l'endomètre : l'épithélium prolifère, se stratifie, les lumières des tubes s'élargissent, deviennent kystiques, le stroma s'oedématie; En même temps, la paroi musculaire de l'utérus augmente de volume, et l'on peut même voir se développer, chez le cobaye surtout, de véritables myomes utérins.

BOURG, dans les Annales d'Endocrinologie, précise cette expérimentation "la production d'hyperplasie glandulaire kystique de la muqueuse utérine résulte soit d'une administration prolongée d'oestrogènes par voie parentérale, soit d'inclusion endo-utérine des mêmes corps, soit d'un état d'hyperpersécrétion folliculinique d'origine ovarienne consécutive à la réduction expérimentale quantitative du parenchyme de ces organes".

LACASSAGNE, en faisant des injections répétées de folliculine a favorisé l'apparition d'adénocarcinomes mammaires dans des lignées de souris plus ou moins sujettes spontanément à ce cancer.

2) Chez la femme :

Chez la femme adulte castrée, l'endomètre est le plus sensible des récepteurs folliculiniques. L'hyperplasie glandulo-kystique de la muqueuse utérine constitue certainement le test morphologique le plus fidèle de quantités élevées d'hormone oestrogène en circula-

tion dans l'organisme . On peut affirmer actuellement que la constatation de cette lésion dystrophique de l'endomètre conduit à admettre l'existence d'un état d'hyperfolliculinisme.

D'ailleurs la suppression des injections d'hormone qui amène généralement l'apparition d'une hémorragie de type menstruel, menstruation anovulatoire, s'accompagne de la disparition de l'hyperplasie et du retour de l'atrophie de castration. C'est une contre expérience dont la valeur démonstrative est considérable.

L'hyperfolliculinisme provoqué par un traitement prolongé d'oestrogènes :

Certains auteurs ont publié des cas de malades chez qui une thérapeutique prolongée par les oestrogènes, aurait déclenché l'apparition d'un cancer du corps utérin.

FREMONT-SMITH, MEIGS, GRAHAM, GILBERT, en 1946, rapportent un cas d'adénocarcinome du fond utérin trouvé chez une femme encore d'âge à avoir des enfants. Cette malade reçut comme traitement pour une hypoplasie endométriale entre mai 1937 et septembre 1945 : oestradiol, sulfate d'oestrone, diethylstilboestrol. Un prélèvement utérin en 1942 montra une hyperplasie de l'endomètre, une nouvelle biopsie utérine en 1945 révéla un adénocarcinome du fond. D'après l'opinion de MEIGS et de ses collaborateurs, ce cancer était directement causé par le traitement oestrogène.

VASS et SPRINGFIELD (American Journal of Obstetrics and Gynecology 1949) rapportent deux observations :

dans le premier cas : une femme déjà ménopausée a reçu de fortes doses d'oestrogènes depuis 10 ans approximativement. L'examen histologique et clinique montre après 2 ans de traitement une tendance proliférative de l'épithélium glandulaire . 8 ans après, une second curetage pratiqué à cause de métrorragies montrait un adénome malin typique du fond.

la deuxième observation nous a intéressé particulièrement : il s'agit d'une femme de 35 ans vue pour la première fois en février 1947 , mariée, sans enfants, depuis 2 ans elle présente des ménorragies. A l'examen, on trouve l'utérus légèrement augmenté de volume et une masse mobile dans la région annexielle gauche. Une laparotomie faite en février 1947 montre une augmentation de volume des deux ovaires qui sont enlevés. L'examen histologique révèle : un thécome des deux ovaires. Aucun curetage n'est pratiqué à ce moment-là. On entreprend une thérapeutique oestrogène après cette ovariectomie.: folliculine progestérone de mars 1947 à octobre 1947 époque à laquelle la

malade subit un curetage à cause de l'apparition de métrorragies. L'examen microscopique du fragment utérin montre un adénome malin du fond. Une hystérectomie est pratiquée et le diagnostic confirmé : on note la tendance envahissante de la tumeur dans le myomètre.

Les auteurs publient ce cas de cancer du fond utérin comme la conséquence de la thérapeutique de substitution chez cette femme ovariectomisée encore jeune. Mais comme nous savons que les deux ovaires enlevés 8 mois avant le diagnostic d'adénocarcinome du fond présentaient tous les deux (fait assez rare) un thécome, il ne serait peut-être pas impossible que la tumeur maligne soit due à la présence de cestthécomes. C'est le prélèvement utérin au moment de l'ablation des ovaires qui aurait pu trancher le problème.

L'hyperplasie de l'endomètre :

nous semble, d'après ces deux sortes d'expérimentation, la modification constamment trouvée chez des malades présentant de la folliculine en quantité importante.

De nombreux auteurs ont étudié le rôle prédisposant cancérigène joué par l'hyperplasie endométriale.

En France : MOULONGUET et Melle. GASNE.

MEYER en 1923 cite deux cas de foyers cancéreux dans un endomètre hyperplasique.

TAYLOR en 1932 : sur 152 cas d'adénocarcinomes, il en observa 15 avec une hyperplasie manifeste de la muqueuse soit 1/10.

NOVAK et YUI en 1934 : considérant deux séries : l'une de 804 cas d'hyperplasie, l'autre de 104 cas d'adénocarcinome du corps, constatent la coexistence des deux lésions dans un pourcentage voisin de 25%, et observent dans certains cas, toutes les transitions, histologiquement entre l'hyperplasie et la cancérisation de la muqueuse.

MAZZOLA, en 1938, rapporte le cas d'une jeune femme traitée depuis plus de 12 ans pour une hyperplasie de l'endomètre apparue à la puberté, et qui a présenté un adénocarcinome de l'utérus. (Nous avons trouvé ces travaux mentionnés dans un article de P. GUERIN). M. GUERIN et TAILMEFER qui expliquent d'autre part leur conception : "Dans notre observation, il n'existait pas d'hypertrophie diffuse de l'endomètre mais bien une hyperplasie limitée au niveau de la tumeur. On peut concevoir qu'une action hormonale trop faible pour déclencher l'hyperplasie généralisée, ait pu provoquer une réaction localisée dans une

zone de muqueuse particulièrement sensible, et qu'à la faveur de cette prolifération persistante, un cancer se soit constitué en ce point de l'endomètre. Ce serait un mécanisme comparable à ce qu'on observe expérimentalement chez la souris chez qui l'injection prolongée de folliculine peut provoquer des foyers de cancérisation localisés et successifs de la glande mammaire".

KIRCHBAUM , en 1943, qui a été parmi les premiers auteurs à rapporter un cas d'association thécome et cancer de l'endomètre, souligne bien l'importance de la prolifération exagérée des glandes de la muqueuse utérine, et parfois leur dilatation kystique : "La transformation de l'endomètre de la phase physiologique anormale à la phase maligne, est possible sans l'influence de la stimulation oestrogénique continue".

En conclusion, si l'influence de la folliculine dans le développement du cancer du corps, paraît indéniable , l'hyperplasie de l'endomètre représente la liaison entre l'hormone oestrogène et la dégénérescence maligne. La tumeur thécale, entraîne la formation d'une quantité de folliculine importante et prolongée, celle-ci détermine la prolifération exagérée de la muqueuse utérine, qui , à ce moment-là, peut évoluer vers la transformation cancéreuse.

Conception de WOLL :

Après avoir essayé de rapporter ces différents arguments qui nous paraissent s'enchaîner logiquement, il nous a paru curieux de citer la conception toute différente , que nous donnent les auteurs américains WOLL et HERTIG. Ces auteurs ont pensé que la grande fréquence d'hyperplasie du stroma ovarien chez des malades présentant un cancer de l'endomètre, est le résultat du catabolisme protéinique : dans le carcinome, les catabolites entraînent l'hypophyse à sécréter et à libérer l'hormone lutéinisante qui entraîne des modifications dans le stroma ovarien. Cette thèse est basée sur les travaux expérimentaux de SMITH . Si cette interprétation est correcte, le carcinome de l'endomètre précède et est responsable des changements de l'ovaire par l'intermédiaire de la stimulation hypophysaire. Les modifications de l'ovaire seraient des trouvailles accidentelles, étrangères à la pathogénie du cancer de l'endomètre. Et si la tumeur thécale représente une étape finale , résultant de cette hyperplasie du stroma ovarien, l'association thécome et cancer de l'endomètre doit s'expliquer en supposant que le cancer de l'endomètre précède et prédispose à la formation de thécome. Ce qui est une conception difficile à accepter, car d'après l'histoire clinique et l'étude des faits pathologiques de tels cas,

il semble bien que le cancer de l'endomètre suit le thécome, plutôt qu'il ne le précède. WOLL minimise ainsi dans cette thèse le rôle des oestrogènes comme facteur étiologique dans la production du cancer de l'endomètre.

Ce point de vue ne nous satisfait pas comme l'opinion courante que nous avons tenté d'exposer plus haut, et à laquelle semblent se rallier tous les auteurs. Mais il est intéressant de constater à quelles conclusions totalement opposées peut arriver un auteur en partant des mêmes faits.

CONCLUSION .

=====

- 1) Après une rapide revue des différents travaux que nous avons pu trouver dans la littérature sur l'association d'un thécome avec un cancer du corps utérin (de 1932, date à laquelle le thécome est isolé des autres tumeurs ovariennes, jusqu'à 1953), nous arrivons au total de 51 cas mentionnés dont en réalité 28 observations seulement.
- 2) Le thécome doit son nom à la ressemblance de ses cellules tumorales avec les cellules de la thèque interne du follicule de de GRAAF : identité de structure et de composition chimique.

Ses rapports avec les tumeurs de la granulosa paraissent actuellement bien définis : l'origine commune des éléments de la thèque et de la granulosa dans les cellules indifférenciées du mésenchyme de l'ovaire explique la proche parenté de ces 2 catégories de tumeurs; la présence fréquente d'éléments de la granulosa dans le thécome, et d'éléments de la thèque dans la tumeur de la granulosa tend à atténuer la dualité histologique de ces deux tumeurs à effets endocriniens identiques.

Les thécomes se rencontrent moins souvent que les tumeurs de la granulosa.

- 3) Il est démontré expérimentalement, que les cellules de la thèque jouent un rôle prépondérant dans la sécrétion de l'hormone oestrogène: les cellules tumorales des thécomes possédant les mêmes propriétés sécrétrices, entraînent la production de folliculine en quantité importante, d'où le syndrome d'hyperfolliculinisme avec ses conséquences cliniques et histologiques.

Parmi les modifications histologiques de la muqueuse utérine, la dégénérescence cancéreuse est suffisamment fréquente pour avoir attiré l'attention sur un rapport possible entre ces deux tumeurs : thécome et cancer de l'endomètre.

- 4) Nous rapportons, à ce sujet, une observation personnelle et nous présentons un tableau des cas recueillis . Dans l'étiologie de cette association : thécome et cancer, l'âge joue un rôle très important : les malades sont des femmes âgées et ménopausées.

- 5) L' étude clinique apporte peu de renseignements : mais il est un signe fonctionnel cité par toutes les malades : les métrorragies : elles peuvent être causées aussi bien par le thécome que par le cancer du corps utérin, mais de toutes façons entraînent les examens indispensables : prélèvements de la muqueuse utérine et diagnostic histologique.
- 6) L'examen macroscopique et microscopique affirment le diagnostic (diagnostic de thécome d'une part, du cancer du corps d'autre part).
- 7) L'évolution de la tumeur utérine est à considérer surtout , le thécome évoluant de son côté comme une tumeur bénigne.

Le seul traitement consiste dans l'intervention chirurgicale : ovariectomie et hystérectomie (l'ablation de l'utérus étant à conseiller lorsque la malade opérée avec le diagnostic de tumeur ovarienne, est une femme âgée : la dégénérescence cancéreuse de l'endomètre étant en principe à redouter.

- 8) D'après l'énoncé des différents travaux qui ont essayé de préciser le rôle joué par la folliculine dans l'étiologie du cancer de l'endomètre, l'hyperplasie de l'endomètre nous semble être le chaînon principal destiné à relier les oestrogènes d'une part, le développement du cancer d'autre part. Elle est en effet constamment retrouvée et peut être même considérée comme le test spécifique d'une activité hyperfolliculinique (comme nous le prouvent l'expérimentation : directe sur l'animal, provoqué par la thérapeutique chez la femme). Or cette hyperplasie endométriale peut être à l'origine d'une transformation cancéreuse, ayant ainsi un rôle prédisposant cancérigène certain.

Il nous semble que la folliculine est sans doute indispensable au développement du Cancer de l'endomètre, mais elle ne peut être considérée , à notre avis, comme la seule cause déterminante.

"Elle ne joue que dans la mesure où se trouve réalisé un facteur génétique encore inconnu ; elle ne joue que comme une cause irritative pouvant déterminer une cancérisation de la muqueuse, mais chez certains sujets prédisposés". dit NOVAK.

B I B L I O G R A P H I E

=====

- AUGER :
Laval Medical 1949. 14/10 . 1348.
- BOURG :
Annales Endocrinologie . Tome 8 . n° 2.
- BANNER-DOCKERTY :
Surg. Gynec. Obst. 1949 . 81 . 234 .
- BLOCK :
Am. J . M. Sc. 1946. 212. n° 6 . (Déc.)
- CORBET-TOD :
The J. Obst. Gyn. Brit. Empire. Juin 1952
vol. 59. n°3. 368.
- CURTIS :
Surg. Gyn. Obst. 1941. 73. 481 .
- DANFORTH :
Am. J. Obst. Gynec. 1942. 43. 520 .
- DEMPSEY-BASSETT :
Endocrinology 1943 . 33. 384.
- DOCKERTY-MAC CARTY :
Am. J. Obst. Gynec. 1939. 37. 559.
- DOCKERTY :
Am. J. Obst. Gynec. 1940. 39. 434.
- DOCKERTY-MUSSEY :
Am. J. Obst. Gyn. 1951. 61. 147.
- DOCKERTY-LOVELADY-FOUST :
Am. J. Obst. Gyn. 1951. 61/5. 966.
- DOCKERTY :
Surg. Clin. N. Americ. 1947. 27. b°4 (Aug.)
- FALLS, RAGINS, GOLDENBERG :
Am. J. Obst. Gyn. 1949. 57/6 . 1107.
- FISCHER :
Am. J. Obst. Gyn. 1938. 35. 1070.
- FORD :
Proc. R. Soc. M. Lond. 1944-45 . 38. (May).

- FREMONT-SMITH :
J.A.M.A. 1946. 131. 805.
- GARDNER :
JAA.M.A. 1938. 110. 1182.
- GEIST :
Am;J. Obst. Gyn. 1935. 30. 480
Am. J.Obst. Gyn. 1935. 30. 650.
J.A.M.A. 1935. tome 104. (2173)
Am. J. Obst. Gyn. 1938. 35. 39.
- GORDON :
J. Pediat. 1951. 39. 133.
- GREGOIRE :
Bruxelles Medical 1948. 28. 2227.
- GREENE-PECKHAM :
Am;J. Obst. Gyn. 195L. 61/3. 657.
- GREENE :
J. Exp.Méd. 73. 273.
- GREENBLATT-GREENHILL-BROWN :
Am. J. Obst. Gyn. 1939. 37. 929.
- GUERIN P., GUENIN M., TAILHEFER :
Bull. Ass. fse. Pour étude du Cancer 1946 tome 33.401
- GUERIN-LESSIMY :
Mem. Acad. Chirurg. 1948. 74. 186.
- GUSBERG :
Am. J. Obst. Gyn. 1947. 54. 905.
- HENDERSON :
Am. J. Obst. Gyn. 1942. 43. 194.
- HERRELL :
Am. J. Obst. Gyn. 1939. 37. 559.
- HODGSON-DOCKERTY-MUSSEY :
Surg. Gynec. Obst. 1945. 81. 631.
- INGRAHAM :
Am. J. Obst. Gyn. 1944. 48. 760
- INGRAHAM-BLACK-HUTLEDGE :
Tr. Am. Gyn. Soc. (1944)1945. 68.
- INGRAM-NOVAK :
Am. J. Obst. Gyn. 1951. 61/4. 774.
- KIRSCHBAUM :
Am. J. Obst. Gyn. 1943. 46. 573.

- KNIGHT-HOUSTON :
Am. J. Obst. Gyn. 1948. 56.2. 311.
- LAFFARGUE :
Bull. Algérien de Carcinologie 1951. n°3. 281
- LAFFARGUE-LUSCAN-LAVERNHES :
Bull. fr. Assoc. étude Cancer 1952. n°3
- LAFFARGUE-BIANCARDINI-LE BAIL :
Semaine des hopitaux Dec. 1953.
- LARSSON-OLSON :
Am. J. Obst. Gyn. 1953. 66. 2.
- MAC GOLDRICK LAPP. :
Am. J. Obst. Gyn. 1944. 48. 409.
- MAC KAY-ROBINSON :
Endocrinology 1947. 41. 378.
- MAC KAY-HERTIG.-HICKEY :
Obst. Gynec. 1953. 1/2 125 .
- MAC KAY-ROBINSON-HERTIG :
Am. J. Obst. Gyn. 1949. 58/4 625.
- MATHIEU :
Revue fse. Gynecol. Obst. 1948. 43. 85.
- MATHIEU-PLAUCHU :
Lyon Chirurg. 1949. 44. n°6. (Nov. Dec.)
- MELNICK-KANTOR :
Am. J. Obst. Gyn. 1934. 27. 41.
- MENDEL-TYRONE :
Am. J. Obst. Gyn. 1944. 48. 271.
- MOCQUOT-MORICARD :
Bull. Soc. Obst. Gyn. Paris 1937. tome 26. 703.
- MONTPELLIER-LAFFARGUE-SCHEMLA :
Soc. Carcinologie Alger 14 Nov. 1951.
- MOULONGUET-VARANGOT :
J. Chirurg. 1939. tome 53. n°3.
- MUSSEY-DOCKERTY-MASSON :
Proc. Mayo Clinic Rochester 1948. 23/3 63.
- NEELY :
Am. J. Clin. Path. 1937. 7. 293.

- NOVAK-YUI :
Am. J. Obst. Gyn. 1936. 32/4.674.
- NOVAK :
Am. J. Obst. Gyn. 1944. 48. 861.
- PORTER-BRAMHALL :
Am. J. Obst. Gyn. 1941. 42. 912.
- RANDALL :
J.A.M.A. 1945.127 . 20.
- ROUCHY :
Revue fse. Gynec. Obst. Sept. Oct. 52. 47. 9.
- RUBENS-DUVAL :
Semaine des Hopitaux Paris. 1951. 27. 47.
- SCHANOFF-LISA :
Am. J. Obst. Gyn. 1949. 51. 253.
- SHAW-DASTUR :
Brit. Méd. J. 1949. July 16th. (113.
(230.
- SHIPPEL :
J. Obst. Gynaec. Brit. Emp. 1950. 57. 362.
- SMITH :
J. Clin. Endocrinol. 1946. 6. 483.
Am. J. Obst. Gynec. 1947. 54. 201.
- SPARLING :
Am. J. Obst. Gynec. 1950. 59. 1279.
- SPEERT :
Cancer 1948.1. 584.
Cancer 1949. 2. 597.
Surg. Gynec. Obst. 1949 . 88. 332.
Am. J. Obst. Gyn. 1949 . 57. 261.
- STERNBERG-GASKILL :
Am. J. Obst. Gynec. 1950. 59/3.575
- STOHR-GRETE :
Am. J. Obst. Gynec.1942. 43. 586.
- TAYLOR :
Am. J. Obst. Gyn. 1932. 23. 309.
Am. J. Obst. Gyn.1940. 40. 556.
Surgery 1944. 16. 91.
Queen. M. Mag. Birmingham 1945. 38. (Jan.)

- TRANT-BUTTERWOTH :
Am. J. Obst.Gyn. 1937. 34. 987.
 - TRANT-MARCHETTI:
Surg. Gynec. Obst. 1940. 70. 632.
 - VARANGOT :
"Tumeurs de la Granulosa". Thèse 1936.
Bull. Soc. Obst. Gynec.Paris 1937. tome 26. 703.
Presse Médicale 1938. n°61. 1181.
 - WINPFHEIMER :
J. Mount. Sinai Hosp. N. Y. 1945-46. 12. (June-May)
 - WOLFE-NEIGUS :
Am. J. Obst. Gyn. 1941. 42. 218.
 - WOLL-HERTIG. SMITH-JOHNSON :
Am. J. Obst. Gyn. 1948. 56/4.617.
 - VASS-SPRINGFIELD :
Am. J. Obst. Gyn. 1949. 58/4. 748.
-

TABLE DES MATIERES .

HISTORIQUE	1
LE THECOME	4
ACTIVITE FONCTIONNELLE DU THECOME	8
THECOME ET CANCER DE L'ENDOMETRE	14
FOLLICULINE ET CANCER DE L'ENDOMETRE ..	25
CONCLUSION	32
BIBLIOGRAPHIE	34

Vu, Le Président de Thèse :

Melle. GAUTHIER VILLARS.
Professeur.

Vu, Le Doyen de la Faculté
de Médecine de Paris :

Professeur L. BINET.

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris :

J. SARRAILH .

